黄酮类化合物的免疫调节作用及机制

杨　杰　沙金丹　高　翔　林思彤　孙婷婷　田春莲*　刘明春

（沈阳农业大学畜牧兽医学院，沈阳　110000）

摘　要：黄酮类化合物广泛分布于自然界中，具有抗炎、抗菌、抗病毒、抗肿瘤、抗氧化等多种生物活性。近年来的临床研究和试验表明，黄酮类化合物对机体免疫系统也具有重要的调节作用，主要通过影响免疫器官、细胞免疫、体液免疫和非特异性免疫以及免疫相关信号传导通路[核转录因子-κB(NF-κB)、Toll 样受体（TLR）和丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）信号通路]来发挥免疫调节作用。本文通过查阅国内外文献针对黄酮类化合物对动物机体的免疫调节作用及其分子作用机制相关研究进行了综述，以期为揭示黄酮类化合物免疫调节作用机制研究以及为兽医临床免疫调节中药的研究开发提供研究思路和方法。

关键词：黄酮类化合物；免疫调节；核转录因子-κB；Toll 样受体；丝裂原活化蛋白激酶

中图分类号：S811.3

黄酮类化合物广泛存在于水果、蔬菜、中药或多种植物的根、叶、花和种子等不同部位中。根据母核基本结构的不同，可将其分为黄酮醇、黄酮、黄烷酮、黄烷醇、花色素、异黄酮、二氢黄酮醇和查尔酮 8 类[1]。研究发现，黄酮类化合物在抗炎、抗菌、抗病毒、抗肿瘤、抗氧化等方面发挥着重要作用。近年来，随着研究的不断深入，黄酮类化合物的免疫调节作用引起了相关学者的关注，例如大豆黄酮、银杏黄酮、沙棘黄酮、木犀草素、槲皮素、染料木黄酮等具有较好的免疫调节作用，是天然高效的免疫调节剂，可以增强自然杀伤（NK）细胞和细胞毒性 T 细胞的杀伤活性以及细胞因子的释放[2]，提高抗体效价[3]和免疫器官指数，增强黏膜免疫[4]，改善机体免疫系统。黄酮类化合物对免疫细胞的调控与其对细胞信号通路的调节密切相关，主要通过介导细胞信号通路调控相关免疫分子、基因和蛋白质表达。本文结合近年来黄酮类化合物的免疫调节作用及其机制的研究报道，进行了综述，以期为兽医临床免疫调节中药的研究和开发提供研究思路和方法。

1　黄酮类化合物对免疫器官的影响

收稿日期：2017-06-06
基金项目:国家自然科学基金(31402252)；沈阳农业大学青年基金（20131001）
作者简介:杨　杰(1993—)，女，河北沧州人，硕士研究生，研究方向为兽医药理与毒理学。E-mail: 15802443206@163.com
*通信作者:田春莲，讲师，硕士生导师，E-mail: tianchunlian823@163.com

免疫器官状态在一定程度上能够反映机体免疫功能的变化。免疫功能调节研究中常采用脾脏、胸腺、骨髓和法氏囊等免疫器官作为研究对象。目前，免疫器官称重法是研究机体免疫器官功能常用的方法之一。免疫增强则会增加免疫器官重量，而免疫抑制通常会引起免疫器官减重[5]。Kamboh 等[4]的研究表明，在脂多糖（LPS）诱导的免疫抑制肉鸡的饲粮中添加染料木黄酮（5 mg/kg）和橙皮苷（20 mg/kg）能够显著增加脾脏指数、胸腺指数和法氏囊指数。另据报道，藤本豆豆荚总黄酮能够显著增加小鼠的胸腺指数和脾脏指数，促进胸腺和脾脏发育[6]。张锦玥等[7]研究发现，8 日龄爱拔益加（AA）肉仔鸡注射环磷酰胺（80 mg/kg）产生免疫抑制后，饲喂竹叶黄酮（1.6 g/kg）至 35 日龄时，与免疫抑制模型组对比，竹叶黄酮组胸腺指数显著升高，法氏囊指数极显著升高。同样，在 AA 肉仔鸡饲粮中添加黄芩黄酮，21 日龄时，所有剂量的试验组脾脏指数均升高，其中添加剂量为 5 和 10 mg/kg 的试验组法氏囊指数显著提高；49 日龄时，添加剂量为 10 mg/kg 的试验组胸腺指数显著增加。这表明黄芩黄酮可以促进免疫器官的发育，提高肉仔鸡的免疫功能[8]。

2　黄酮类化合物对特异性免疫的影响

2.1　黄酮类化合物对体液免疫的影响

2.1.1　黄酮类化合物对抗体表达水平的影响

体液免疫主要由 B 细胞介导，通过产生抗体实现保护机体的目的。研究表明，竹叶黄酮可极显著提高免疫抑制肉鸡的禽流感和新城疫抗体水平[7]。梁英等[8]发现，AA 肉仔鸡饲粮中添加不同剂量（5、10、15、20 mg/kg）的黄芩黄酮，饲喂至 49 日龄时，各试验组免疫球蛋白 G（IgG）含量显著高于对照组。也有研究发现，荷斯坦奶牛饲粮中长期添加大豆异黄酮，其乳样和乳腺中的表面型免疫球蛋白 A（IgA）含量显著上升，乳腺中 *IgA* 的 mRNA 表达量显著升高[9]，进而发挥对动物机体免疫功能的调节作用。

2.1.2 黄酮类化合物对抗体效价的影响

抗体效价反映了抗体对抗原的亲和力和免疫效果。Rasouli 等[3]的试验表明，染料木黄酮能显著提高肉鸡对传染性支气管炎病毒的抗体效价。同时也有研究显示，染料木黄酮和橙皮苷都能通过提高肉鸡对新城疫病毒（NDV）和禽流感的抗体效价以改善体液免疫[4]。赵萌等[10]研究发现，藤茶总黄酮能够提高仔猪 IgG 和免疫球蛋白 M（IgM）的含量，一定程度上提高补体 3（C3）、补体 4（C4）的含量，增强仔猪的体液免疫功能，减少仔猪腹泻的发生。

2.1.3 黄酮类化合物对血清溶血素的影响

血清中溶血素的含量，是反映动物体液免疫功能的重要指标[11]。刘哲慧等[12]研究表明，水芹总黄酮能提高鸡红细胞致敏小鼠的血清溶血素含量。中、高剂量（100、200 mg/kg）组的沙棘黄酮可显著提高 *D*-半乳糖致衰老大鼠的血清中溶血素的含量，进而增强体液免疫功能[13]。

2.2 细胞免疫

细胞免疫主要是由 T 细胞及 NK 细胞等免疫细胞介导的。占今舜等[14]研究发现，一定浓度的苜蓿黄酮能够降低奶牛淋巴细胞中 *Fas* 基因的表达水平，调节 Fas 蛋白的合成，抑制淋巴细胞凋亡；此外，苜蓿黄酮还能通过显著降低淋巴细胞总数以及比例，极显著升高中性粒细胞比例来调节免疫功能[15]。据报道，黄芪桂枝五物汤总黄酮可以通过能够提高小鼠淋巴细胞增殖活性、白细胞分化抗原（CD）3^+ T 细胞水平来增强细胞免疫[16]。芫花素和柚皮素可以显著提高 T 淋巴细胞的细胞毒活性及 NK 细胞杀伤活性[17]。木其尔等[18]发现，沙葱黄酮（33 mg/kg）能够显著提高肉羊外周血淋巴细胞中的 S 期细胞比例，同时促进细胞周期向 G2/M 期转变，增强细胞的分裂能力，此结果表明沙葱黄酮增强机体淋巴细胞的 DNA 修复功能，增强肉羊的特异性免疫。曹柏营等[6]发现，藤本豆豆荚总黄酮能够极显著促进小鼠脾脏淋巴细胞的增殖，并呈剂量依赖关系，随着剂量增加，增殖作用逐渐增强。另有研究表明，100 mg/kg 的沙棘黄酮可以极显著提高 *D*-半乳糖致衰老大鼠外周血中的酸性非特异性酯酶淋巴细胞百分率，并且显著提高白细胞数量[13]。

3 黄酮类化合物对非特异性免疫的影响

3.1 黄酮类化合物对相关免疫细胞的影响

3.1.1 黄酮类化合物对巨噬细胞的影响

巨噬细胞是机体固有免疫系统的重要成分之一，在炎症、防御、修复、代谢等生理过程中发挥重要作用。赵春艳[19]发现，小鼠摄入沙葱黄酮后血液中一氧化氮（NO）含量升高，进而活化巨噬细胞发挥非特异性杀菌和抑制肿瘤作用。古秋莉等[20]的研究表明，镰形棘豆黄酮苷元能显著提高环磷酰胺诱导的免疫抑制小鼠的巨噬细胞吞噬百分率、碳粒廓清指数 K 和吞噬系数 α 的值来增强小鼠的巨噬细胞吞噬功能。研究表明，藤本豆豆荚总黄酮能够极显著增加巨噬细胞吞噬活性，并具有一定的剂量依赖性，进而提高小鼠的非特异性免疫水平[6]。

另有文献报道，构树总黄酮也表现出相同的免疫活性[21]。

3.1.2 黄酮类化合物对树突状细胞（DCs）的影响

DCs 是已知体内功能最强、唯一能活化静息 T 细胞的专职抗原提呈细胞。Williams 等[22]研究表明，原花青素能够诱导人类 DCs 抗炎表型分化，选择性下调初始 T 细胞的辅助性 T 细胞（Th 细胞）1 反应，发挥免疫调节作用。槲皮素能通过阻碍 LPS 诱导的细胞外调节蛋白激酶（ERK）、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)、蛋白激酶 B（Akt）和核转录因子-κB(NF-κB)的活化，抑制 DCs 活化，减少促炎细胞因子和趋化因子的产生，降低主要组织相容性复合体（MHC）II类分子和共刺激分子的表达水平，有效地抑制 LPS 诱导 DCs 的活化及 DCs 诱导的抗原特异性 T 细胞活化；同时槲皮素还能够专门阻断 DCs 内吞作用，并减少 LPS 诱导的 DCs 迁移[23]。Zhang 等[24]研究表明，白杨素能够抑制 DCs 的功能、分化和成熟，改善试验性自身免疫脑脊髓炎的炎症反应。Wei 等[25]研究发现，大豆异黄酮能抑制体内诱导激活 DCs 成熟标志物（*CD*83、*CD*80 和 *CD*86）和 *MHC*I类分子的表达。

3.1.3 黄酮类化合物对 NK 细胞的影响

NK 细胞是一种与肿瘤、病毒感染和免疫调节作用等密切相关的一种免疫细胞。Valentová等[26]的研究表明，芦丁能提高 NK 细胞的杀伤活性，促进 T 细胞增殖。Maatouk 等[27]发现，热处理后的柚皮素能够增强小鼠 NK 细胞的杀伤活性，并抑制 T 细胞的细胞毒作用。

3.2 黄酮类化合物对细胞因子的影响

细胞因子是由免疫细胞经刺激合成、分泌的一类具有广泛生物学活性的小分子蛋白质。Morimoto 等[28]采用实时荧光定量 PCR 方法检测口服芦丁 10 d 的 C3H/HeN 雌性小鼠小肠和肺中的白细胞介素-13（*IL*-13）和白细胞介素-13 受体 α2(*IL*-13*R*α2)基因的表达情况，结果显示，两者的表达显著降低，这表明芦丁能够通过调控细胞因子发挥抗炎免疫活性。Haghmorad 等[29]研究表明，橙皮苷会提高多发性硬化症小鼠 T 细胞产生白细胞介素-10(IL-10)和转化生长因子-β（TGF-β）的含量，减轻中枢神经炎症状。朱志宁等[9]研究发现，饲粮添加大豆异黄酮可以调节奶牛乳腺免疫功能，提升防御性免疫因子分泌量，同时下调炎症因子的表达。当饲粮大豆异黄酮添加量为 30 mg/kg 时，血清、乳样和乳腺组织中的肿瘤坏死因子-α（TNF-α）含量明显减少，细胞共育试验表明，大豆异黄酮（0.5 mg/mL）还可以显著降低

乳腺肥大细胞 TNF-α 分泌量及 *TNF-α* mRNA 表达量。曹柏营等[6]发现，藤本豆豆荚总黄酮可显著增加小鼠血清中干扰素-γ（*IFN-γ*）mRNA 的表达量，并呈现一定的剂量效应关系，诱导 Th1/Th2 平衡向 Th1 方向偏移，促进机体的细胞免疫而抑制体液免疫。

3.3 黄酮类化合物对免疫屏障的影响

免疫屏障是防御异物进入机体或机体某一部位的生理解剖学结构，被称为机体的"第一道防线"。Wei 等[25]的研究发现，膳食异黄酮能够抑制小鼠对卵清蛋白鼻内致敏的黏膜免疫应答；而染料木黄酮和橙皮苷则能通过显著增加肠上皮内淋巴细胞数量改善黏膜免疫[4]。

4 黄酮类化合物对免疫相关信号传导通路的影响

4.1 NF-κB 信号通路

NF-κB 是调节细胞基因转录的关键因子之一，正常状态下与 NF-κB 抑制蛋白（inhibitor of NF-κB，IκB）结合无活性，受到刺激后 IκB 激酶(IKK)复合体被激活，催化 IκB 发生磷酸化并与 NF-κB 发生解离，从而使 NF-κB 活化并转运到细胞核内，直接启动和调节参与免疫反应的相关基因转录，调控细胞因子和黏附分子的表达[30]。黄芩苷能够降低肾缺血再灌注损伤大鼠 Toll 样受体（TLR）2、TLR4、髓样分化因子（MyD88）、磷酸化 NF-κB（p-NF-κB）和磷酸化 IκB（p-IκB）蛋白的表达，调控免疫炎症反应[31]。Xie[32]研究发现，甘草素能够通过抑制糖尿病合并心肌炎模型小鼠核因子 κB 抑制物激酶 α(IKK-α)/IκB-α 信号通路，显著降低炎性细胞因子的分泌和 NF-κB 的磷酸化水平。槲皮素可以显著抑制刀豆球蛋白 A(ConA)诱导的肝炎小鼠 IκB-α 降解，并调控肝脏中的 NF-κB p65 的核迁移[33]。淫羊藿黄酮可通过抑制 NF-κB 活化，进而抑制核苷酸寡聚结合域(Nod)样受体蛋白 3（NLRP3）炎症小体的激活以减轻 IgA 型肾病大鼠模型中的肾损伤[34]，还能够通过抑制 NF-κB p65 蛋白水平和 NLRP3 炎症小体的激活下调应激水平皮质酮启动增强 LPS 诱导的免疫炎症反应[35]。上述研究表明黄酮类化合物可以通过抑制 IκB 降解、NF-κB 活化以及 NF-κB 核迁移来发挥免疫调节作用。

4.2 TLR 信号通路

TLR 能够通过识别病原体，立即启动先天性免疫，并能通过信号传导启动获得性免疫，在机体的免疫防御中起重要作用，其中 TLR4 在免疫反应中具有重要作用。据研究表明，TLR4 通过 MyD88 和 β 干扰素 TIR 结构域衔接蛋白(TRIF)途径激活干扰素调节因子 3 转录因子并活化下游的 NF-κB 信号通路，从而促进细胞因子/趋化因子和Ⅰ型干扰素的产生[36]。汉黄芩

素能够抑制 LPS 诱导的 Caco-2 细胞中 *TLR*4、*MyD*88 和转化生长因子激酶 1(*TAK*1)的表达和这些分子之间的相互作用，同时还能阻碍 NF-κB 迁移到细胞核[37]。黄芩苷能够降低肾缺血再灌注损伤大鼠 TLR2、TLR4、MyD88、p-NF-κB 和 p-IκB 蛋白的表达[31]。槲皮素则能够降低 ConA 诱导的肝炎小鼠肝组织中高迁移率族蛋白 1（*HMGB*1）、*TLR*2 和 *TLR*4 mRNA 和蛋白表达水平[33]。综上所述，黄酮类化合物可以通过调控 TLR 信号通路，尤其是 *TLR*2 和 *TLR*4 的表达发挥免疫调节作用。

4.3 丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）信号通路

MAPK 是一组能被不同的胞外刺激（细胞因子、神经递质、激素、细胞应激及细胞黏附等)激活的丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶。哺乳动物细胞中的 MAPK 家族成员主要有 3 个：ERK、JNK 和 p38MAPK。MAPK 信号转导途径是由 3 级激酶构成的信号级联系统。正常状态下 MAPK 无活性，在外界刺激条件下，MAPK 激酶激酶（MAPKKK）被磷酸化激活，然后进一步激活 MAPK 激酶（MAPKK），最后通过双位点磷酸化激活 MAPK 进而促使磷酸化转录因子进入细胞核调控相关基因转录[38]。Dong 等[39]的研究表明，橙皮苷和山奈酚能够通过选择性地调节 MAPK 途径影响细胞免疫应答反应。橙皮苷上调 p38*MAPK* 和 *JNK* 的表达和激活水平，从而增强细胞自主免疫；而山柰酚显著下调 p38*MAPK* 和 *JNK* 的表达和激活水平，从而抑制细胞自主免疫。另有研究发现，山奈酚对 H9N2 亚型猪流感病毒引起的急性肺损伤具有保护作用。体内外试验表明，山奈酚能显著抑制 TLR4、MyD88、IκB-α 和 NF-κB p65 磷酸化，同时阻碍 MAPK 磷酸化水平的上调，进而发挥抗炎免疫调节作用[40]。Zhang 等[41]研究发现，p38*MAPK*、*ERK*1/2 和 *JNK* 在糖尿病合并心肌炎小鼠体内的表达升高，但甘草素可以抑制 3 种酶的活性，减轻免疫炎症反应。同时，沙棘黄酮也能抑制 p38MAPK 磷酸化和应激活化蛋白激酶/JNK 的 MAPK 途径，减轻免疫炎症效应[42]。

5 小　结

近年来，国内外研究学者从细胞水平、基因水平和蛋白水平对黄酮类化合物的免疫调节作用及其机制进行了深入研究，并取得了一定的研究成果，尤其是在信号通路方面做出了有益探索。但是由于黄酮类化合物结构类型较多、作用机理复杂、作用位点分布广泛、药效相对缓慢以及对一些疾病缺乏针对性和选择性，限制了黄酮类化合物作为免疫调节药物的临床应用。但相信随着科技水平和研究手段的不断发展和提高，黄酮类化合物的免疫调节作用及

其机制将会逐渐被揭示阐明，进而促进黄酮类化合物研究开发为免疫调节药物，为临床免疫调节中药的应用奠定前期研究基础。

参考文献：

[1]王长远,吴洪奎,于长青,等.黄酮类化合物研究进展[J].黑龙江八一农垦大学学报,2007,19(2):75–78.

[2] SAKAI T,KOGISO M.Soy isoflavones and immunity[J].The Journal of Medical Investigation,2008,55(3):167–173.

[3]RASOULI E,JAHANIAN R.Improved performance and immunological responses as the result of dietary genistein supplementation of broiler chicks[J].Animal,2015,9(9):1473–1480.

[4]KAMBOH A A,HANG S Q,KHAN M A,et al.*In vivo* immunomodulatory effects of plant flavonoids in lipopolysaccharide-challenged broilers[J].Animal,2016,10(10):1619–1625.

[5]朱国超,陈知水.染料木黄酮的免疫调节作用及其在器官移植中的应用[J].细胞与分子免疫学杂志,2006,22(5):689–691.

[6]曹柏营,姜秀娟,戚颖欣,等.藤本豆豆荚总黄酮对小鼠免疫功能的影响[J].食品与机械,2017,33(1):158–162.

[7]张锦玥,林诗宇,赵瑾,等.竹叶黄酮对免疫抑制肉鸡生产性能和免疫功能的影响[J].四川农业大学学报,2015,33(3):314–318.

[8]梁英,任成财,姜宁,等.黄芩黄酮对肉仔鸡生长性能和免疫功能的影响[J].动物营养学报,2011,23(8):1409–1414.

[9]朱志宁,郝振荣,王明,等.大豆异黄酮对高产奶牛泌乳后期乳腺肥大细胞分泌肿瘤坏死因子-α 和表面型免疫球蛋白 A 水平的影响[J].动物营养学报,2011,23(1):112–121.

[10]赵萌,郁建生,郁建平,等.藤茶总黄酮对仔猪血清生化指标及免疫功能的影响[J].中国畜牧兽医,2016,43(5):1221–1225.

[11]严茂祥,陈芝芸,项柏康,等.金针菇多糖对小鼠血清溶血素产生及抗体形成细胞的影响[J].中医药信息,2003,20(5):56–57,64.

[12]刘哲慧,张琳.水芹总黄酮对免疫抑制小鼠免疫功能的影响[J].中国中医药科技,2016,23(4):423–425.

[13]冯欣欣,于文会,柏慧敏,等.沙棘黄酮抗衰老作用及对大鼠非特异性免疫功能的影响研究[J].中兽医医药杂志,2015(5):5–9.

[14]占今舜,苏效双,刘明美,等.日粮中添加苜蓿黄酮对奶牛血液生化指标、抗氧化性能和免疫的影响[J].中国农业大学学报,2017,22(5):66–74.

[15]ZHAN J S,LIU M M,SU X S,et al.Effects of alfalfa flavonoids on the production performance,immune system,and ruminal fermentation of dairy cows[J].Asian-Australasian Journal of Animal Sciences,2017,30(10):1416–1424.

[16]李树义,赵志强,张庆波,等.黄芪桂枝五物汤中总黄酮对小鼠免疫功能影响的体外研究[J].中国药理学通报,2014,36(3):432–434.

[17]NASR-BOUZAIENE N,SASSI A,BEDOU A,et al.Immunomodulatory and cellular antioxidant activities of pure compounds from *Teucrium ramosissimum* desf[J].Tumor Biology,2016,37(6):7703–7712.

[18]木其尔,王贵,敖长金,等.沙葱黄酮对肉羊外周血淋巴细胞转化率和凋亡率的影响[J].动物营养学报,2017,29(3):866–873.

[19]赵春艳.沙葱中黄酮类化合物的分离纯化、结构鉴定及其对小鼠免疫抗氧化机能影响的研究[D].博士学位论文.呼和浩特:内蒙古农业大学,2008.

[20]古秋莉,黄聪琳,姜华.镰形棘豆黄酮苷元对免疫抑制小鼠非特异免疫功能的影响[J].方药药理研究,2016,29(4):14–16.

[21]黄伟,陈绍红,刘铀,等.构树总黄酮对免疫抑制小鼠免疫功能的影响[J].中国现代应用药学,2017,34(1):8–11.

[22]WILLIAMS A R,KLAVER E J,LAAN L C,et al.Co-operative suppression of inflammatory responses in human dendritic cells by plant proanthocyanidins and products from the parasitic nematode *Trichuris suis*[J].Immunology,2017,150(3):312–328.

[23]HUANG R Y,YU Y L,CHENG W C,et al.Immunosuppressive effect of quercetin on dendritic cell activation and function[J].Journal of Immunology,2010,184(12):6815–6821.

[24]ZHANG K,GE Z Z,XUE Z Y,et al.Chrysin suppresses human $CD14^+$ monocyte-derived dendritic cells and ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis[J].Journal of Neuroimmunology,2015,288:13–20.

[25]WEI J,BHATT S,CHANG L M,et al.Isoflavones,genistein and daidzein,regulate mucosal immune response by suppressing dendritic cell function[J].PLoS One,2012,7(10):e47979.

[26]VALENTOVÁ K,ŠÍMA P,RYBKOVÁ Z,et al.(Anti)mutagenic and immunomodulatory properties of quercetin glycosides[J].Journal of the Science of Food and Agriculture,2016,96(5):1492–1499.

[27]MAATOUK M,ELGUEDER D,MUSTAPHA N,et al.Effect of heated naringenin on immunomodulatory properties and cellular antioxidant activity[J].Cell Stress and Chaperones,2016,21(6):1101–1109.

[28]MORIMOTO M,TAKAGI Y,HIGASHI N,et al.Orally administered rutin inhibits the gene expression of Th2 cytokines in the gut and lung in aged mice[J].Journal of Veterinary Medical Science,2011,73(10):1257–1263.

[29]HAGHMORAD D,MAHMOUDI M B,SALEHIPOUR Z,et al.Hesperidin ameliorates immunological outcome and reduces neuroinflammation in the mouse model of multiple sclerosis[J].Journal of Neuroimmunology,2017,302:23–33.

[30]LI Q T,VERMA I M.NF-κB regulation in the immune system[J].Nature Reviews Immunology,2002,2(10):725–734.

[31]LIN M,LI L,LI L P,et al.The protective effect of baicalin against renal ischemia-reperfusion injury through inhibition of inflammation and apoptosis[J].BMC Complementary and Alternative Medicine,2014,14(1):19.

[32]XIE X W.Liquiritigenin attenuates cardiac injury induced by high fructose-feeding through fibrosis and inflammation suppression[J].Biomedicine & Pharmacotherapy,2017,86:694–704.

[33]LI X,LIU H C,YAO Q Y,et al.Quercetin protects mice from ConA-induced hepatitis by inhibiting *HMGB*1-*TLR* expression and down-regulating the nuclear factor kappa B pathway[J].Inflammation,2016,39(1):96–106.

[34]LIU B,XU C,WU X,et al.Icariin exerts an antidepressant effect in an unpredictable chronic mild stress model of depression in rats and is associated with the regulation of hippocampal neuroinflammation[J].Neuroscience,2015,294:193–205.

[35]邵丽飞.皮质酮启动增强小胶质细胞免疫炎症机制初探及淫羊藿黄酮类成分干预研究[D].硕士学位论文.南京:南京大学,2017.

[36]杨永峰,申焕君,姜泓,等.Toll 样受体 4 介导的抗病毒固有免疫研究进展[J].细胞与分子免疫学杂志,2016,32(6):854–858.

[37]WANG W P,XIA T S,YU X P.Wogonin suppresses inflammatory response and maintains intestinal barrier function via TLR4-MyD88-TAK1-mediated NF-kappa B pathway *in vitro*[J].Inflammation Research,2015,64(6):423–431.

[38]WIDMANN C,GIBSON S,JARPE M B,et al.Mitogen-activated protein kinase:conservation of a three-kinase module from yeast to human[J].Physiological Review,1999,79(1):143–180.

[39]DONG W,WEI X,ZHANG F,et al.A dual character of flavonoids in influenza A virus replication and spread through modulating cell-autonomous immunity by MAPK signaling pathways[J].Scientific Reports,2014,4:7237.

[40]ZHANG R H,AI X,DUAN Y J,et al.Kaempferol ameliorates H9N2 swine influenza virus-induced acute lung injury by inactivation of TLR4/MyD88-mediated NF-κB and MAPK signaling pathways[J].Biomedicine & Pharmacotherapy,2017,89:660–672.

[41]ZHANG Y,ZHANG L,ZHANG Y,et al.The protective role of liquiritin in high fructose-induced myocardial fibrosis *via* inhibiting NF-κB and MAPK signaling pathway[J].Biomedicine & Pharmacotherapy,2016,84:1337–1349.

[42]JIANG F,GUAN H N,LIU D Y,et al.Flavonoids from sea buckthorn inhibit the lipopolysaccharide-induced inflammatory response in RAW264.7 macrophages through the MAPK and NF-κB pathways[J].Food and Function,2017,8(3):1313–1322.

Immune Regulation Function of Flavonoids and its Mechanisms

YANG Jie SHA Jindan GAO Xiang LIN Sitong SUN Tingting TIAN Chunlian* LIU Mingchun

(*College of Animal Science and Veterinary Medicine, Shenyang Agricultural University, Shenyang* 110000, *China*)

Abstract: Flavonoids compounds are widespread in nature and have a variety of biological functions such as anti-inflammatory, antibacterial, antiviral, antitumor, antioxygenation and so on. In recent years, clinical studies and experiments have showed that flavonoids also play an important role in immune regulation. Flavonoids are able to express immune regulation by affecting immune organ, cellular immunity, humoral immunity and nonspecific immunity, and the immune related signal pathways [nuclear factor-kappa B (NF-κB), Toll like receptor and mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway]. In order to provide research methods and ideas for the research and development of traditional medicineand veterinary clinical immunology and the research of the immune regulation of flavonoids, we reviewed the immune regulation effect and mechanism of flavonoids on animals according to domestic and foreign literatures.

Key words: flavonoids; immune regulation; NF-κB; TLR; MAPK

---

*Corresponding author, lecturer, E-mail: tianchunlian823@163.com （责任编辑　武海龙）